

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Adenuric, 120 mg, филм-обложена таблета
INN : Фебуксостат

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм таблета содржи 120 mg. фебуксостат .

Ексципиенси со познат ефект:

Секоја таблета содржи лактоза монохидрат 114,75 mg.

За целосна листа на ексципиенси, видете под точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Бледо жолта до жолта, филм-обложена таблета со облик на капсула, со втиснато "120" на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Adenuric е индициран за третман на хронична хиперурикемија во случаи каде што веќе настанало создавање на депозити на урати (вклучително историја или присуство на тофус или гихт-артритис).

Adenuric е индициран за превенција и третман на хиперурикемија кај возрасни пациенти подложени на хемотерапија за хематолошки малигноми при среден до висок ризик од туморолизирачки синдром (TLS).

Adenuric е индициран кај возрасни лица.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

ГИХТ:



Препорачаната орална доза на Adenuric изнесува 80 mg еднаш дневно, без оглед на внесувањето на храната. Доколку серумската концентрација на мочната киселина е $> 6\text{mg/dL}$ ($357\text{ }\mu\text{mol/L}$) по 2-4 недели, треба да се земе во предвид употребата на Adenuric 120 mg еднаш дневно.

Adenuric делува доста брзо со што овозможува ретестирање на серумската вредност на мочната киселина две недели по почетокот на земањето на лекот. Целта на терапијата е да се намали и да се одржува серумската вредност на мочната киселина под 6mg/dL ($357\text{ }\mu\text{mol/L}$).

Се препорачува профилакса на влошувањето на гихтот во период од најмалку 6 месеци (видете под 4.4).

Туморолизирачки синдром (TLS):

Препорачаната орална доза на Adenuric е 120 mg еднаш дневно без оглед на храната.

Adenuric треба да се започне два дена пред почетокот на цитотоксичната терапија и да продолжи најмалку 7 дена; сепак третманот може да продолжи до 9 дена според времетраењето на хемотерапијата според клиничка проценка.

Повозрасни пациенти:

Не е потребно прилагодување на дозата кај повозрасните пациенти (видете под 5.2)

Ренално оштетување:

Ефикасноста и безбедноста на употребата на фебуксостатот не е целосно евалуирана кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрезите (клиренсот на креатининот $<30\text{ ml/min}$, в идете под 5.2)

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено оштетување на бубрежната функција.

Инсуфуценција на црниот дроб:

Ефикасноста и безбедноста на употребата на фебуксостатот не е испитувана кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб. (Child Pugh резултат – класа C).

ГИХТ: Препорачаната доза кај пациенти со лесна хепатална инсуфициенција е 80 mg. Ограничени информации се достапни кај пациенти со умерено оштетување на црниот дроб.

Туморолизирачки синдром (TLS): во клучната Фаза III од клиничкото испитување (FLORENCE) беа исклучени од учество само субјекти со тешка хепатална инсуфициенција. Не е потребно прилагодување на дозата кај запишаните пациенти врз основа на хепаталната функција.



Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Adenuric кај деца помлади од 18 години не е установена. Нема расположиви податоци.

Начин на употреба:

За перорална употреба.

Adenuric се зема орално и може да се зема со или без храна.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некој од ексципиентите кој се наведени во делот 6.1. (видете исто така дел 4.8)

4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Кардио-васкуларни нарушувања

Третман на хронична хиперурикемија

Кај пациенти со веќе постоечки големи кардиоваскуларни заболувања (на пример, миокарден инфаркт, мозочен удар или нестабилна ангина) за време на развојот на производот и во една постмаркетиншка студија (CARES), забележан е поголем број на фатални кардиоваскуларни настани со фебуксостат во споредба со алопуринол.

Меѓутоа, во една последователна постмаркетиншка студија (FAST), фебуксостатот покажал неинфериорност во однос на алопуринолот во однос на инциденцата на фатални, како и нефатални кардиоваскуларни настани.

Терапијата на пациентите од оваа група треба да се спроведува внимателно и со редовно следење. За повеќе детали за кардиоваскуларната безбедност на фебуксостатот, ве молиме погледнете ги деловите 4.8 и 5.1..

Превенција и третман на хиперурикемија кај пациенти со ризик од TLS

Пациентите кои се подложени на хемотерапија за хематолошки малигноми при среден до висок ризик од туморолизирачки синдром, третирани со Adenuric, треба да бидат под кардиолошки мониторинг како клинички соодветни.

Алергија (хиперсензитивност) на лекот

Во пост-маркетиншкото искуство забележани се ретки случаи на сериозни алергиски/хиперсензитивни реакции кои можат да бидат и опасниот по живот Steven-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза и акутни анафилактички реакции / шок. Во најголемиот број случаи овие реакции се случиле во текот на првиот месец од терапијата со фебуксостат. Некои, но сите овие пациенти пријавиле нарушување на реналната функција и/или претходна хиперсензитивност на алопуринол. Тешки хиперсензитивни реакции, вклучително



и реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) беа поврзани со треска, хематолошка, ренална или хепатална инволвираност во некои случаи. Пациентите треба да бидат советувани во врска со знаците и симптомите и да бидат внимателно следени заради појавата на симптоми на алергиски / хиперсензитивни реакции (видете под 4.8). Третманот со фебуксостат треба да биде веднаш прекинат доколку се појават сериозни алергиски / хиперсензитивни реакции, вклучително и Steven-Johnson-овиот синдром, бидејќи раното повлекување претпоставува и подобра прогноза. Доколку пациентот развие алергиска / хиперсензитивна реакција вклучително и Steven-Johnson-овиот синдром или акутна анафилактичка реакција / шок, третманот со фебуксостат не треба да се започнува никогаш повеќе.

Акутни напади на гихт (ефект на влошување на гихт)

Третманот со фебуксостат не треба да се започнува додека акутниот напад на гихт комплетно не се смири. Може да се појават ефекти на влошување на гихтот со започнувањето на третманот, поради промена на серумските врдности на мочната киселина што резултира со мобилизација на уратите од депозитите во ткивата (видете под 4.8 и 5.1). На почетокот на третманот со фебуксостат, се препорачува профилакса поради можноста од појава на влошување на гихтот, со НСАИЛ или колхицин во период од најмалку 6 месеци (видете под 4.2).

Доколку дојде до појава на влошување на гихтот во текот на третманот со фебуксостат, третманот не треба да се прекинува. Ефектот од влошувањето на гихтот треба да се решава напоредно, со терапија адаптирана на потребите на пациентот. Континуируваниот третман со фебуксостат ја намалува зачестеноста и интензитетот на влошувањето на гихтот.

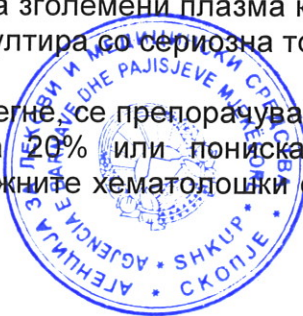
Депозиција на ксантин

Кај пациентите кај кои интензитетот на настанување на уратот е значително зголемен (на пр. при малигни болести и терапија на истите, Lesch-Nyhan-ов синдром), апсолутната концентрација на ксантин во урината може, во ретки случаи, да порасне до вредности кои овозможуваат наталожување на уринарниот тракт. Ова не беше забележано во клучната клиничка студија со Adenuric во туморилизирачкиот синдромот. Бидејќи нема искуства за фебуксостат, неговата примената на лекот кај пациенти со Lesch-Nyhan-ов синдром., не се препорачува.

Меркаптопурин / азатиоприн

Не се препорачува истовремена примена на фебуксостат кај пациентите кои веќе примаат меркаптопурин / азатиоприн бидејќи инхибицијата на ксантин оксидазата од страна на фебуксостат може да предизвика зголемени плазма концентрации на меркаптопурин / азатиоприн што може да резултира со сериозна токсичност.

Онаму каде комбинацијата не може да се избегне, се препорачува намалување на дозата на меркаптопурин / азатиоприн на 20% или пониска од претходно пропишаната доза со цел да се избегнат можните хематолошки ефекти (видете дел 4.5 и 5.3).



Пациентите треба внимателно да се следат и дозата на меркаптопурин / азатиоприн последователно треба да се прилагоди врз основа на проценка на терапевтскиот одговор и појава на евентуални токсични ефекти

Пациенти со трансплантирани органи

Поради непостоењето на искуства во употребата на овој лек кај лица со трансплантирани органи, фебуксостатот не се препорачува кај овие пациенти. (видете под 5.1)

Теофилин

Истовремената администрација на фебуксостат 80 mg и теофилин 400 mg еднократна доза кај здрави пациенти покажаа отсуство на било која фармакокинетска интеракција (види дел 4.5). Фебуксостат 80 mg може да се користи кај пациенти кои истовремено се лекуваат со теофилин без ризик од зголемување на нивоата на теофилин во плазмата. Нема достапни податоци за фебуксостат 120 mg.

Пореметување на функцијата на црниот дроб

Во текот на спроведувањето на клиничките испитувања од III фаза, забележани се благи пореметувања на функцијата на црниот дроб кај испитаниците третирани со фебуксостат (5%). Се препорачува проверка на функцијата на црниот дроб пред започнувањето на терапијата со фебуксостат, како и периодични проверки по започнувањето на лечењето, врз основа на клиничка опсервација на пациентот (видете под 5.1).

Пореметување на функцијата на тироидната жлезда

Зголемени вредности на TSH ($>5.5 \mu\text{IU/mL}$) забележани се кај пациенти на долготраен третман со фебуксостат (5.5%) во долготрајните, продолжени, отворени студии. Потребно е внимание кога фебуксостатот се употребува кај пациенти со алтернации на функцијата на тироидната жлезда. (видете под 5.1)

Лактоза

Фебуксостат таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретка наследни проблеми со нетолеранција на галактоза, дефициенција на Lapp лактоза или лоша апсорпција на глукоза-галактоза не треба да го употребуваат овој лек.

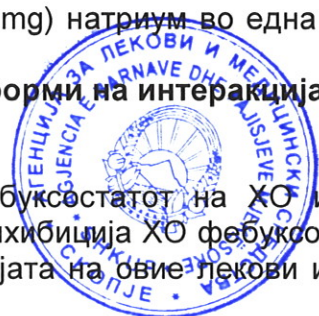
Лекот Adenuric содржи натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една таблета, т.е. всушност е без натриум.

4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Меркаптопурин / азатиоприн

Врз основа на механизмот на акција на фебуксостатот на XO инхибицијата, истовремената употреба не се препорачува. Инхибиција XO фебуксостат може да доведе до покачување на плазма концентрацијата на овие лекови и да дојде до појава на миело токсичност.



Во случај на истовремена администрација со фебуксостат, дозата на меркаптопурин / азатиоприн треба да се намали на 20% или помалку од претходно пропишаната доза (види дел 4.4 и 5.3)

Соодветноста на предложеното прилагодување на дозата, кое се заснова на анализа на податоците од моделирање и симулација во претклиничко испитување на стаорци, беше потврдена со резултатите од клиничката студија за интеракции помеѓу лекови и лекови кај здрави доброволци, кои примиле 100 mg азатиоприн во монотерапија и намалена доза на азатиоприн (25 mg) во комбинација со фебуксостат (40 mg или 120 mg).

Студии на интеракција на фебуксостатот со друга цитотоксичната хемотерапија не се изведени. Во клучните испитувања за туморолизирачки синдром, фебуксостатот 120 mg дневно беше администриран кај пациенти подложени на неколку режими на хемотерапија, вклучително и моноклонални антитела. Меѓутоа, за време на оваа студија не беа истражени интеракции на лекови и лек со одредени заболувања. Затоа, можните интеракции со било кој истовремено администриран цитотоксичен лек не може да се исклучи.

Розиглитазон / CYP2C8 супстрат

Се покажа дека фебуксостат е слаб инхибитор на CYP2C8 *in vitro*. Во една студија кај здрави субјекти, истовремената администрација на 120 mg фебуксостат QD со единечна доза од 4 mg на розиглитазон немала ефект врз фармакокинетиката на розиглитазонот и неговиот метаболит N-дезметил росиглитазон, што укажува дека фебуксостат не е инхибитор на ензимот CYP2C8 *in vivo*. Така, не се очекува дека истовремената администрација на фебуксостат со розиглитазон или други CYP2C8 супстрати бара прилагодување на дозата за овие соединенија.

Теофилин

Студија за интеракција кај здрави субјекти била извршена со фебуксостат за да се оцени дали инхибицијата на ХО може да предизвика зголемување на нивоата на циркулирањето на теофилин како што е пријавено со други инхибитори на ХО. Резултатите од студијата покажаа дека истовремената администрација на фебуксостат 80 mg QD со единечна доза на теофилин 400 mg нема влијание врз фармакокинетиката или безбедноста на теофилинот. Затоа не се препорачува посебна претпазливост кога фебуксостат 80 mg и теофилин се даваат истовремено. Нема достапни податоци за фебуксостат 120 mg

Напроксен и други инхибитори на глукуронидација

Метаболизмот на фебуксостатот зависи од уридин-дифосфат глукуронил трансфераза (UGT) ензимите. Лековите кои ја инхибираат глукуронидацијата, како што се НСАИЛ и пробенецидот, теоретски можат да влијаат на елиминацијата на фебуксостатот. Кај здравите испитаници, истовремената употреба на фебуксостат и напроксен 250 mg два пати дневно, поврзана е со зголемена експозиција на фебуксостат (максимална концентрација C_{max} 28%, вкупна количина на лек во крвта AUC 41%, и полувреме на елиминација $t_{1/2}$ 26%). Во клиничките студии,

употребата на напроксенот или другите НСАИЛ/Сох-2 инхибитори не се доведува во врска со клинички значајно зголемување на несаканите дејства.

Фебуксостатот може да се употребува со непроксен, без потреба од корекција на дозата на фебуксостатот или на непроксенот.

Индуктори на глукуронидација

Силните индуктори на UGT ензимите можат да доведат до зголемен метаболизам и намалена ефикасност на фебуксостатот. Се препорачува следење на серумската вредност на мочната киселина 1-2 недели по започнување на третманот со силен индуктор на глукуронидација. Обратно, прекинот на третманот со индукторот може да доведе до зголемени серумски вредности на фебуксостат.

Колхицин/ индометацин/ хидрохлоротиазид/ варфарин

Фебуксостатот може да се употребува со колхицин и индометацин, без потреба од корекција на дозата на фебуксостатот или другата активна супстанца која се употребува истовремено.

Не е неопходна корекција на дозата на фебуксостат кога се употребува со хидрохлоротиазид.

Не е неопходно да се корегира дозата на варфарин кога се употребува истовремено со фебуксостат. Истовремената употреба на фебуксостатот (80 mg или 120 mg еднаш на ден) со варфаринот нема дејство на фармакокинетиката на варфаринот кај здравите испитаници. Истовремената употреба на фебуксостатот нема влијание врз активноста на INR и факторот VII.

Десипрамин / CYP2D6 супстрати

Фебуксостатот се покажал како слаб инхибитор на CYP2D6 ин витро. Во студии со здрави испитаници, 120mg Adenuric QD резултирал во средно зголемување од 22% на вкупната количина AUC на десипраминот, CYP2D6 супстрат кој укажува на потенцијален слаб инхибиторен ефект на Фебуксостатот на CYP2D6 ензимот *ин vivo*. Според тоа, при заедничката употреба на Фебуксостатот со други CYP2D6 супстрати не се очекува да се појави потреба од прилагодување на дозите на овие состојки.

Антациди

Се покажало дека истовремената ингестија на магнезиум хидроксидот и алуминиум хидроксидот кои содржат антацид ја одложува апсорпцијата на Фебуксостатот (приближно 1 час) и дека предизвикува намалување од 32% на C_{max} , но не е забележано дека предизвикува значителна промена кај AUC. Оттука произлегува дека Фебуксостатот може да се употребува, без оглед на употребата на антацидот.

4.6. Плодност, бременост и доење



Бременост

Податоците од многу ограничен број изложени бремености не укажуваат на било какви несакани дејства на фебуксостатот врз бременоста и врз здравјето на фетусот / новороденчето. Студиите со животни не индицираат директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, развојот на ембрионот / фетусот и породувањето. (видете под 5.3) Потенцијалниот ризик кај луѓето е непознат. Фебуксостатот не треба да се употребува во текот на бременоста.

Доење

Непознато е дали фебуксостатот се екскретира во мајчиното млеко. Студиите со животни покажале екскреција на активната супстанција во мајчиното млеко и пореметен развој на младенчињата во периодот на доењето. Не може да се исклучи ризикот кај доенчињата кај човекот. Фебуксостатот не треба да се употребува во периодот на доењето.

Плодност

Репродуктивните студии кај животни, при дози до 48 mg/kg/ден не покажале дозно-зависни несакани дејства врз ферилитетот (видете под 5.3). Ефектот на Adenuric врз фертилитетот кај луѓето не е познат.

4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

Во врска со употребата на фебуксостатот, забележана е појава на сонливост, вртоглавица, парестезија и замаглен вид. Потребна е претпазливост пред управување со моторно возило и машина или пред учество во опасни активности, се до постигнување разумна сигурност дека Adenuric не влијае врз способноста за извршување на овие активности.

4.8. Несакани дејства

Содржина на безбедносниот профил

Најчесто забележани несакани дејства во клиничките испитувања (4,072 субјекти третирани со доза меѓу 10 и 300mg додека во пост-маркетиншка студија за безбедност (FAST студија: 3001 субјекти третирани со фебуксостатот во доза од 80 mg до 120 mg) и пост-маркетиншките искуства кај гихт пациентите се: влошување на гихтот, пореметувања на функцијата на црниот дроб, дијареа, гадење, главоболка, вртоглавица, диспена, осип, чешање, атралгија, мијалгија, болка во екстремитетите, едем и замор. Овие несакани дејства биле со благ или умерен интензитет. Во пост-маркетиншките искуства забележани се ретки сериозни хиперсензитивни реакции на фебуксостатот, некои од нив поврзани со системски симптоми и ретки настани на ненадејна срцева смрт.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Чести ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$); Невообичаени ($\geq 1 / 1,000$, $< 1 / 100$); Ретки ($\geq 1 / 10,000$, $< 1 / 1,000$) несакани дејства кои се појавуваат кај пациентите третирани со фебуксостат се наведени во следната табела:

Фреквенциите се базираат на студии и постмаркетиншко искуство кај пациенти со гихт.

Во рамките на секоја фреквентна група, несаканите дејства се наведени по опакачки редослед на сериозност.

Табела 1: Несакани дејства забележани во долгорочните студии во комбинирана фаза 3, постмаркетиншки безбедносни студии и во текот на пост-маркетиншкиот период кај гихт пациенти.

Пореметувања на крвниот и лимфниот систем	<u>Ретки</u> Панцитопенија, тромбоцитопенија, агранулоцитоза*, анемија [#]
Пореметувања на имуниот систем	<u>Ретки</u> Анафилактичка реакција*, пречувствителност на лекот*
Пореметувања на ендокриниот систем	<u>Невообичаени</u> Зголемени вредности на TSH во крвта, хипертиреозидизам [#]
Пореметувања на окото	<u>Невообичаени</u> Замаглен вид <u>Ретки</u> Оклузија на ретинална артерија [#]
Пореметување на метаболизмот на исхраната	<u>Чести</u> ^{***} Влошување на гихтот <u>Невообичаени</u> Дијабетес мелитус, хиперлипидемија, намалување на апетитот, зголемување на телесната тежина <u>Ретки</u> Намалување на тежината, зголемување на апетитот, анорексија
Психијатриски пореметувања	<u>Невообичаени</u> Намалување на либидото, несоница <u>Ретки</u> Нервоза, губење на расположението [#] , нарушување на спиењето [#]
Пореметувања на нервниот систем	<u>Чести</u> Главоболка, вртоглавица <u>Невообичаени</u> Парестезија, хемипареа, сонливост, летаргија [#] , промена на осетот за вкус, хипоестезија, хипосмија <u>Ретки</u> Губење на чувството за вкус [#] , чувство на печење [#]
Пореметувања на увото и лавиринтот	<u>Невообичаени</u> Тинитус <u>Ретки</u> Вртоглавица [#]
Пореметување на работата на срцето	<u>Невообичаени</u> Атријална фибрилација, палпитација, абнормално ЕКГ, блок на гранките на левиот сноп (види дел Тумолизирачки синдром), синусна тахикардија (видете дел Тумолизирачки синдром), аритмија [#] <u>Ретки</u>

	Ненадејна срцева смрт *
Васкуларни пореметувања	<u>Невообичаени</u> Хипертензија, црвенило на лицето, напад на врелина, хеморагија (видете дел Тумолизирачки синдром) <u>Ретки</u> Циркулаторен колас [#]
Пореметувања на респираторниот систем	<u>Чести</u> Диспнеа <u>Невообичаени</u> Бронхитис, инфекции на горниот респираторен тракт, инфекции на долниот респираторен тракт [#] , кашлица, течење на носот [#] <u>Ретки</u> Пневмонија [#]
Пореметувања на гастроинтестиналниот систем	<u>Чести:</u> Дијареа**, мачнина <u>Невообичаени:</u> Болка во абдоменот, болка во горниот дел на стомакот [#] , чувство на зголемен притисок во стомакот (надуеност), гастроезофагеално рефлуксно заболување, повраќање, сува уста, диспепсија, констипација, чести столица, флатуленција, гастроинтестинални пречки, улцерација на устата, отекување на усните [#] , панкреатитис <u>Ретки</u> Гастроинтестинални перфорации [#] , стоматитис [#]
Пореметувања на хепатобилијарниот систем	<u>Чести</u> Абнормална функција на црниот дроб** <u>Невообичаени</u> Холелитијаза <u>Ретки</u> Хепатитис, жолтица*, оштетување на црниот дроб*, холециститис [#]
Пореметувања на кожата и поткожните ткива	<u>Чести</u> Исип (вклучува различни типови на исип кои се појавуваат со помала зачестеност, видете подоле), пруритус <u>Невообичаени</u> Дерматитис, уртикарија, промена на бојата на кожата, лезии на кожата, петехии, макуларен исип, макулопапуларен исип, папуларен исип, хиперхидроза, алопеција, егзема [#] , еритем, ноќно потење [#] , псоријаза [#] , осип кој чеша [#] <u>Ретки</u> Токсична епидермална некролиза*, Steven-Johnson-ов синдром*, ангиоедем*, реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми*, генерализиран (сериозен) исип*, ексфолијативен исип, фоликуларен исип, везикуларен исип, пустуларен исип, еритематозен исип, морбилиформен исип
Пореметувања на мускулоскелетниот систем и врзивните ткива	<u>Чести</u> Артралгија, мијалгија, болка во екстремитетите [#] <u>Невообичаени</u> Артритис, мускулоскелетна болка, мускулна слабост, грчеви во мускулите, стегнатост на мускулите, брузитис, отекување на зглобовите [#] , болки во грбот [#] , вкочанетост во мускулите и коските [#] , вкочанетост на зглобовите <u>Ретки</u> Рабдомиолиза*, синдром на ротаторна манжетна [#] , ревматска полимијалгија [#]
Пореметувања на реналниот и уринарниот систем	<u>Невообичаени</u> Бубрежна инсуфициенција, нефролитијаза, хематурија, полакиурија, протеинурија, нагон за мокрење, инфекции на уринарниот тракт [#]

	<u>Ретки</u> Турбулоинтерстицијален нефритис*
Пореметувања на репродуктивниот систем и функцијата на градите	<u>Невообичаени</u> Еректилна дисфункција
Општи пореметувања и пореметувања на местото на употреба	<u>Чести</u> Едем, истоштеност <u>Невообичаени</u> Болка во градите, нелагода во градите, болка [#] , гадење [#] <u>Ретки</u> Жед, чувство на топлина [#]
Истражувања	<u>Невообичаени</u> Зголемена вредност на амилазата во крвта, намален број на: тромбоцити, леукоцити, лимфоцити, зголемување на нивото на креатинин во крвта, намален хемоглобин, зголемување на нивото на вредноста на уреата во крвта, зголемување на нивото на триглицеридите во крвта, зголемување на нивото на холестеролот во крвта, намалување на нивото на хематокритот, зголемување на нивото на лактат дехидрогеназа во крвта, зголемено ниво на калиум во крвта, зголемен INR [#] <u>Ретки</u> Зголемено ниво на шеќер во крвта, продолжено активираното парцијално тромбoplastинско време, намален број на црвените крвни зрнца, зголемена алкална фосфатаза во крвта, зголемување на креатин фосфокиназа во крвта *
Повреди, труења и процедурални компликации	<u>Невообичаено</u> <u>Контузија</u> [#]

*Несакани дејства кои се забележани во пост маркетиншкото следење

**Случаи на неинфективна дијареа и абнормална функција на црниот дроб кои се појавиле по почетокот на комбинираниот студии од Фазата 3, се појавуваат позачестено кај пациенти кои биле истовремено третирани со колхицин.

***Видете под 5.1 за појавата на влошување на гихтот во индивидуални рандомизирани контролирани студии од фаза 3

[#] Несакани реакции пријавени во пост-маркетиншки безбедносни студии

Опис на селектираните несакани дејства

Ретки сериозни несакани дејства на фебуксостат, вклучително и Steven-Johnson-ов синдром, Токсична епидермална некролиза и анафилактичките реакции/шок, забележани се во пост маркетиншкото следење. Steven-Johnson-овиот синдром и Токсична епидермална некролиза се карактеризираат со прогресивни кожни исипи, пропратени со пликови или мукозни лезии и иритации на очите. Хиперсензитивните реакции на фебуксостатот може да бидат поврзани со следните симптоми: кожни реакции окарактеризирани како инфилтриран макулопапуларен исип, генерализиран или ексфолијативен исип, но и лезии на кожата, едем на лицето, грозница, аномалии на крвната слика, како на пр. тромбоцитопенија и еозинофилија и поединечна или повеќекратна вклученост на одредени органи (црниот дроб или бубрезите, вклучувајќи турбулоинтерстицијален нефритис) (видете под 4.4).

Влошувања на гихтот биле вообичаено забележени набрзо по почетокот на третманот и во текот на првите месеци. Потоа, фреквенцијата на случаи на

влошување на гихтот опаѓа со текот на времето. Се препорачува профилакса за влошувањата на гихтот. (видете под 4.2 и 4.4)

Туморолизирачки синдром

Резиме на безбедносниот профил

Во рандомизирана, двојно слепа, студија на фаза 3 FLORENCE (FLO-01) која го споредува фебуксостат со алопуринол (346 пациенти кои се подложени на хемотерапија за хематолошки малигноми и кај средно-висок ризик од TLS), само 22 (6,4%) пациенти доживеале несакани реакции, имено 11 (6,4%) пациенти во секоја од третманите. Поголемиот дел од несаканите реакции биле или благи или умерени.

Севкупно, испитувањето на FLORENCE не укажа на некоја посебна загриженост за безбедноста покрај претходното искуство со Adenuric во гихт, со исклучок на следните три негативни реакции (наведени погоре во табела 1).

Срцеви нарушувања:

Помалку чести: блок на гранките на левиот сноп, синусна тахикардија

Васкуларни нарушувања:

Помалку чести: хеморагија

Пријавување сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на состојбата помеѓу користа/ризикот на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции преку Националниот систем за известување. Здравствените работници треба да пријавуваат било какви сомнителни несакани во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Пациентите со предозираност би требало да бидат третирани со симптоматска и супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови против гихт. Инхибитор на синтезата на мочната киселина
АТС код: M04AA03



Механизам на дејство

Мочната киселина е производ на метаболизмот на пурилот кај човекот и настанува во следните каскадни реакции хипоксантин → ксантин → мочна киселина. Двата чекори во наведената трансформација се катализирани со ксантин оксидаза (ХО). Фебуксостатот е 2-арилтиазол дериват кој го постигнува својот терапевтски ефект на намалување на нивото на мочната киселина преку селективно инхибирање на ХО. Фебуксостатот е силен, непурински селективен инхибитор на ХО (NP-SIXO) со вредности на Ки инхибицијата помали од еден наномолар во ин витро услови. Фебуксостатот се покажал како моќен инхибитор како на оксидираните и редуцираните форми на ХО. Во терапевтски концентрации тој не ги инхибира другите ензими вклучени во метаболизмот на пурилот или пиримидинот: гвамин-дезаминаза, хипоксантин гванин фосфорибосилтрансфераза, оротат-фосфорибозилтрансфераза, оротидин-монофосфат декарбоксилаза или пурин-нуклеозид фосфорилаза.

Клиничка ефикасност и безбедност

ГИХТ

Ефикасноста на Adenuric била демонстрирана во три пивот студии од Фаза 3 (двете пивот студии APEX И FAKT и додатната CONFIRMS студија опишани во продолжение) кои биле изведени кај 4101 пациенти со хиперурикемија и гихт. Во секоја под пивот студиите од фаза 3, Adenuric демонстрирал супериорна способност да ги снижи и одржи серумските вредности на мочната киселина во споредба со алопуринолот. Примарниот параметар за следење на ефикасноста во APEX и FACT студиите бил процентот на пациенти кај кои серумските вредности на мочната киселина во последните три месеци биле < 6.0 mg/dL (357 μ mol/L). Во додатната CONFIRM студија од фазата 3, чии резултати станале достапни по издавањето на дозволата за ставање во промет на Adenuric, примарниот параметар за ефикасноста бил процентот на пациенти кај кои серумската вредност на урат бил < 6.0 mg/dL при последната посета кај лекарот. Во оваа студија не бил вклучен ниту еден пациент со извршена трансплантација на орган. (видете под 4.2)

APEX студијата: Плацебо-Контролираната Студија на ефикасност на фебуксостатот во основ на алопуринолот е рандомизирано, двојнослепо, мултицентрично клиничко испитување кое траело 28 недели. Илјада и седумдесет и два испитаника биле рандомизирани, како што следи: во групата која примала плацебо (n=134), во групата која примала Adenuric во доза од 80 mg/ден (n=267), во групата која примала Adenuric 120 mg/ден (n=269), групата која примала Adenuric 240 mg/ден (n=134), а во групата која примала алопуринол (во доза од 300 mg/ден) (n=258) за испитаници со првобитна серумска вредност на креатинин ≤ 1.5 mg/dL или 100 mg/ден и (n=10) за испитаници со првобитна серумска вредност на креатинин >1.5 mg/dL и ≤ 2 mg/dL. Двесте четириесет mg фебуксостат (2 пати повеќе од максималната препорачана доза) била употребена како доза за проценка на безбедноста.

APEX студијата покажала статистички значајна супериорност на лекот Adenuric како при доза од 80 mg/ден, така и при доза од 120 mg/ден наспроти конвенцијално употребуваните дози на алопуринол 300 mg (n=258)/100 mg (n=10), по групи на третирани испитаници, а во однос на намалувањето на серумските вредности на мочната киселина под вредноста од 6.0 mg/dL (357 μ mol/L) (видете во табела 2 и слика 1).

FACT Студијата. Фебуксостат - алопуринол контролираниот тест е клиничко испитување од третата фаза – рандомизирано, двојно-слепо мултицентрично испитување кое траело 52 недели. Седумстотини и шеесет испитаника биле рандомизирани како што следи: во групата која примала Adenuric во доза од 80 mg/ден (n=256), во групата која примала Adenuric 120 mg/ден (n=251) и во групата која примала алопуринол (во доза од 300 mg/ден) (n=253).

FACT студијата покажала статистички значајна супериорност на лекот Adenuric како при доза од 80 mg/ден, така и при доза од 120 mg/ден наспроти конвенцијално употребуваните дози на алопуринол 300 mg, а во однос на намалувањето на серумските вредности на мочната киселина под вредноста од 6.0 mg/dL (357 μ mol/L).

Во табелата 2 дадени се резултатите од проценката на ефикасноста во однос на примарниот параметар на следење:

Табела 2

**Процент на испитаниците кај кои последните три месечни серумски вредности на мочната киселина во се пониски од 6.0 mg/dL (357 μ mol/L)
Последните тримесечни посети**

Студија	Adenuric 80 mg/ден	Adenuric 120 mg/ден	Алопуринол 300 / 100 mg/ден ¹
APEX (28 недели)	48% (n=262)	65%* [#] (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 недели)	53% (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Комбинирани резултати	51% (n=517)	63%* [#] (n=519)	22% (n=519)

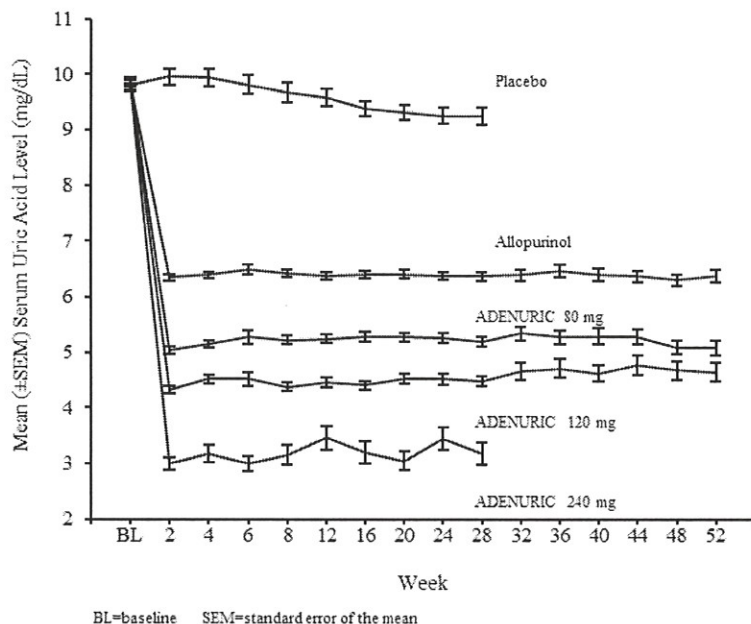
¹ резултати добиени врз основа на испитаници кои го примиле лекот било во доза од 100mg/ден (n=10: испитаници кај кои серумската вредност на креатининот >1.5, односно $\leq$ 2.0 mg/dL) или 300 mg/dL (n=509) – употребени се за збирна анализа

* p < 0.001 наспроти алопуринол, # p < 0.001 наспроти 80 mg.

Својството на Adenuric да ги намали серумските вредности на мочната киселина е брзо и долготрајно. Редуцирањето на серумските вредности на мочната киселина до <6.0 mg/dL (357 μ mol/L) била забележана при посетата во втората недела и е

одржано низ целиот третман. Средната вредност на нивото на серумската вредност на мочната киселина за секоја третирана група во двете пивот студии од третата фаза прикажани се на Слика 1.

Слика 1 Средни вредности на серумската концентрација на мочната киселина во Комбинираната пивот студија од фаза 3



Забелешка: 509 пациенти примиле алопуриол 300 mg/ден, 10 пациенти со серумски креатинин >1,5 и < 2.0 mg/dL биле дозирани со 100 mg/ден (10 пациенти од 268 во APEX студијата).

240 mg фебуксостат е земен како параметар за евалуација на безбедноста на фебуксостатот при двојно поголема доза од највисоката препорачана.

CONFIRMS студијата: Студијата CONFIRMS е рандомизирана, контролирана студија од Фаза 3 во траење од 26 недели, чија цел била да се изврши оценка на безбедноста и ефикасноста на фебуксостатот во дози од од 40 mg и 80 mg во однос на алопуринолот во дози од 300 mg или 200 mg кај пациентите со гихт или хипурикемија. Две илјади двесте шеесет и девет (2269) пациенти биле рандомизирани на следниот начин: Adenuric 40mg еднаш дневно примале (n=757), Adenuric 80 mg еднаш дневно (n=756), односно алопуринол 300/200 mg еднаш дневно (n=756). Најмалку 65% од овие пациенти имале благо-умерено оштетување на бубрези (со клиренс на креатининот 30-89 mL/мин). Профилаксата на појавата на влошување на гихтот била задолжителна во овој период од 26 недели.



Процентот на пациенти кај кои нивото на урати во серумот било $< 6,0 \text{ mg/dL}$ ($357 \text{ } \mu\text{mol/L}$) при последната посета на лекарот, изнесувал 45% за фебуксостат 40 mg, 67% за фебуксостат 80 mg, односно 42% за алопуринол 300/200 mg.

Примарен параметар на следење во подгрупата на испитаници со пореметување на функцијата на бубрезите

Со клиничката студија APEX, проценувана е ефикасноста во група од 40 испитаници со пореметување на функцијата на бубрезите (почетна вредност на серумскиот креатинин $> 1.5 \text{ mg/dL}$ и $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$). На групата на испитаници со пореметување на функцијата на бубрезите, која е рандомизирана да прима алопуринол, одредена и е доза од 100 mg/ден. Употребата на лекот Adenuric довела до подигнување на ефикасноста во однос на примарниот параметар на следење кај 44% од испитаниците на 80 mg/ден, кај 45% од испитаниците на 120 mg/ден и 60% кај испитаниците на 240 mg/ден во однос на 0% во групата која примала алопуринол 100 mg/ден и во однос на групата на плацебо.

Не постојат клинички значајни разлики во процентуалното намалување на серумската концентрација на мочната киселина кај здрави субјекти, без оглед на состојбата на нивната ренална функција (58% во групата со нормална ренална функција и 55% во групата со потешки пореметувања на реналната функција).

Анализата кај пациенти со гихт и пореметување на функцијата на црниот дроб дефинирана е во CONFIRMS студијата и покажала дека фебуксостатот е значително поефикасен во намалувањето на вредноста на уратите во серумот до вредност $< 6 \text{ mg/dL}$ во споредба со алопуринолот 300/200 mg кај пациентите со гихт со благо до умерено ренално оштетување (65% од пациентите во студијата).

Примарниот параметар на следење во подгрупата на испитаници со серумска вредност на мочната киселина $\geq 10 \text{ mg/dL}$

Приближно 40% од испитаниците (комбинирани податоци од APEX и FACT), имале почетна серумска вредност на мочната киселина $\geq 10 \text{ mg/dL}$. Во оваа подгрупа употребата на лекот Adenuric довела до подигнување на ефикасноста во однос на примарниот параметар на следење (вредност на мочната киселина $< 6.0 \text{ mg/dL}$ во текот на последните 3 посети) кај 41% од испитаниците на 80 mg/ден, кај 48% од испитаниците на 120 mg/ден и 66% кај испитаниците на 240 mg/ден во однос на 9% во групата која примала алопуринол 300 mg/ден односно 100 mg/ден и во однос на 0% групата на плацебо.

Во склоп на студијата CONFIRMS, процентот на пациенти кај кои е остварен основниот параметар на ефикасност ($\text{sUA} < 6,0 \text{ mg/dL}$ при последната посета) за пациентите со појдовна серумска вредност на нивото на мочната киселина $\text{sUA} \geq 10 \text{ mg/dL}$, третирани со фебуксостат 40 mg еднаш дневно, бил 27% (66/249), со фебуксостат 80 mg еднаш дневно 49% (123/254), со алопуринол 300 mg/200 mg еднаш дневно 31% (72/230).

Клинички параметри на следење – резултати: дел од испитаници на кои им е потребна терапија поради влошувањето на гихтот.

Студијата APEX: Во текот на 8-неделниот период на профилакса, на поголем број на субјекти во терапевтската група со фебуксостат 120 mg (36%) била неопходна терапија за нагла појава на влошување на ефектите на гихтот, во однос на групата со фебуксостат 80 mg (28%), алопуринол 300 mg (23%) и плацебо (20%). Наглата појава на влошувањето на ефектите на гихтот интензивирана е по периодот на профилакса, а со тек на време се намалувала. Меѓу 46% и 55% субјекти примиле терапија за нагла појава на симптомите на гихтот помеѓу 8-та и 28-та недела. Нагла појава на влошување на ефектите на гихтот во последните 4 недели од студијата (неделите меѓу 24-28) забележана е кај 15% пациенти третирани со фебуксостат (80,120 mg), 14% третирани со алопуринол 300 mg, и 20% кај пациентите со плацебо.

Студија FACT: Во текот на 8-неделниот период на профилакса на поголем број субјекти во терапевтската група со фебуксостат 120 mg (36%) им била потребна терапија за наглото влошување на ефектите на гихтот, во однос на групата со фебуксостат 80 mg (22%) и алопуринол 300 mg (21%). По истекот на 8 неделниот период на профилакса, појавата на влошувањето на ефектите на гихтот се зголемила, со тоа што со тек на време се смалувала (64% и 70% субјекти примиле терапија за нагла појава на влошувањето на ефектите на гихтот меѓу 8-та и 52-та недела). Нагла појава на влошување на ефектите на гихтот во последните 4 недели од студијата (неделите меѓу 49-52) забележана е кај 6-8% од пациентите третирани со фебуксостат (80 mg и 120 mg) и 11% кај третираните со алопуринол 300 mg.

Процентот на испитаници на кои им била потребна терапија за акутен напад на гихт (APEX и FACT студии) бројно бил изразито понизок во групите кај кои по иницијалната, постигната е просечна серумска концентрација на урати <6.0 mg/dL, <5.0 mg/dL, или <4.0 mg/dL, во однос на групата кај која по иницијалната, постигната е просечна серумска концентрација на урати ≥ 6.0 mg/dL во текот на најмалку 32 недели од периодот на лекувањето (интервалите од 20-24 недела и од 49-52 недела).

Во текот на студијата CONFIRMS бројот на субјекти на кои им била неопходна терапија поради нагло влошување на ефектите на гихтот (од ден 1 до месец 6) бил 31% за групата со фебуксостат 80 mg, односно 25% за групата со алопуринол. Во групите со фебуксостат 80 mg и 40 mg не е забележана никаква разлика во бројот на пациенти на кои им била неопходна терапија поради нагло влошување на ефектите на гихтот.

Отворена долготрајна студија

Студијата EXCEL (C02-021): Студијата EXCEL претставува тригодишно, отворено, мултицентрично, рандомизирано алопуринол-контролирано продолжување на студиите за безбедноста од Фазата 3 за пациентите кои останале до крајот во пилот студиите од Фазата 3 (APEX и FACT). Во оваа студија биле вклучени вкупно



1086 пациенти: Adenuric 80 mg/ден (n=649), Adenuric 120 mg/ден (n=292) и алопуринол 300 mg/100 mg/ден (n=145). За 69% не била потребна било каква промена на терапијата за да се оставри конечна стабилна терапија. Пациентите кај кои нивоата на sUA 3 пати едно по друго биле >6,0 mg/dL биле повлечени од студијата.

Нивоата на серумската вредност на уратите биле одржувани со текот на времето (91% односно 93% пациенти на почетен третман со фебуксостат 80 mg односно 120 mg, имале sUA < 6mg/dL во 36-тиот месец од студијата).

Тригодишните податоци покажуваат намалување на случаите на нагла појава на влошување на ефектите на гихтот кај помалку од 4% на кои им е неопходен третман за оваа појава (за повеќе од 96% од пациентите не била потребна терапија за нагла појава на влошување на гихтот) во интервали од 16 до 24 месец и од 30-36 месец на студијата.

Кај 46% односно 38% од пациентите на конечна стабилна терапија со фебуксостат 80 односно 120 mg/ден забележано е потполно исчезнување на примарниот палпабилен тофус од почетните вредности до последната посета кај лекарот.

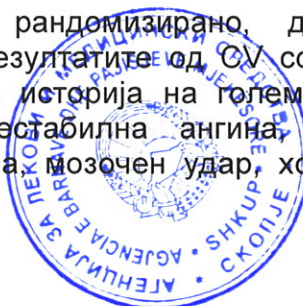
Студијата FOCUS (TMX-01-005) е петтогодишна студија од Фазата 2, отворено, мултицентрично продолжение на студијата за безбедноста за пациентите кои поминале 4 неделна двојно-слепа студија со фебуксостат наречена TMX-00-004. Во студијата учествувале 116 пациенти кои на почетокот на студијата примале фебуксостат 80 mg/ден. Кај 62% од пациентите не било неопходно никакво прилагодување на дозата како би се одржале нивоата на sUA <6 mg/dL, а кај 38% од пациентите било неопходно да се прилагоди дозата како би се дошло конечна стабилна доза.

Бројот на пациенти со серумска вредност на урати <6 mg/dL (357 μ mol/L) при последната посета кај лекарот бил поголем од 80% (81-100%) при секоја доза на фебуксостат.

Во текот на клиничките студии од Фазата 3 забележани се благи абнормалности на функцијата на црниот дроб кај пациентите третирани со фебуксостат (5,0%). Овој процент бил сличен на процентот забележан кај алопуринолот (4,2%) (видете под 4.4) Зголемени вредности на TSH (>5,5 μ IU/mL) забележани се кај пациенти на долгорочна терапија со фебуксостат (5,5%) и кај пациентите на терапија со алопуринол (5,8%) во склоп на долгорочните отворени продолжувања на студиите (видете под 4.4).

Пост маркетиншки долгорочни студии

Студијата KAPES беше мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо, неинфериорно испитување, споредувајќи ги резултатите од CV со фебуксостат наспроти алопуринол кај пациенти со гихт и историја на голема CV болест, вклучително и МИ, хоспитализација за нестабилна ангина, постапка на корорнарна или церебрална реваскуларизација, мозочен удар, хоспитализиран



минлив исхемичен напад, периферна васкуларна болест или дијабетес мелитус со докази за микроваскуларно или макроваскуларно заболување. За да се постигне sUA помалку од 6 mg/dL, дозата на фебуксостат беше титрирана од 40 mg до 80 mg (без оглед на бубрежната функција) и дозата на алопуринол беше титрирана во 100 mg зголемување од 300 до 600 mg кај пациенти со нормална бубрежна функција и благо бубрежно оштетување и од 200 до 400 mg кај пациенти со умерено ренално оштетување.

Примарната крајна точка во KAPES беше времето до првото појавување на MACE, композит од нефатален MI, нефатален мозочен удар, CV смрт и нестабилна ангина со итна коронарна реваскуларизација.

Крајните точки (примарни и секундарни) беа анализирани според анализата намера за лекување (ИТТ), вклучувајќи ги сите испитаници кои биле рандомизирани и примале барем една доза на двојно слепи лекови за студии.

Генерално, 56,6% од пациентите прерано го прекинале пробниот третман, а 45% од пациентите не ги завршиле сите пробни посети.

Вкупно, 6.190 пациенти биле следени за просек од 32 месеци, а просечното времетраење на изложеноста било 728 дена за пациентите во групата фебуксостат (n 3098) и 719 дена во групата алопуринол (n 3092).

Примарната крајна точка на MACE се случи со слични стапки во групите за третман на фебуксостат и алопуринол (10,8% наспроти 10,4% од пациентите, соодветно; сооднос на опасност [HR] 1,03; двострано повторено 95% интервал на доверба [CI] 0,89-1,21).

Во анализата на индивидуалните компоненти на MACE, стапката на смртност од CV била поголема со фебуксостат од алопуринол (4,3% наспроти 3,2% од пациентите; HR 1,34; 95% CI 1,03-1,73). Стапката на останатите настани во MACE беше слична кај групите фебуксостат и алопуринол, т.е. нефатален MI (3,6% наспроти 3,8% од пациентите; HR 0,93; 95% CI 0,72-1,21), нефатален мозочен удар (2,3% наспроти 2,3% од пациентите; HR 1,01; 95% CI 0,73-1,41) и итна реваскуларизација како резултат на нестабилна ангина (1,6% наспроти 1,8% од пациентите; HR 0,86; 95% CI 0,59-1,26). Стапката на смртност од сите причини беше исто така поголема со фебуксостат од алопуринол (7,8% наспроти 6,4% од пациентите; HR 1,22; 95% CI 1,01-1,47), што главно беше водено од повисоката стапка на смртност од CV во таа група (видете дел 4.4).

Стапките на пресудена хоспитализација за срцева слабост, приеми во болница за аритмии кои не се поврзани со исхемија, венски тромбоемболиски настани и хоспитализација за минливи исхемични напади беа споредливи за фебуксостат и алопуринол.

Студијата FAST била проспективна, рандомизирана, отворена, слепа студија која го споредувала кардиоваскуларниот (KB) безбедносен профил на фебуксостат наспроти алопуринол кај пациенти со хронична хиперурикемија (во услови каде што веќе се појавило таложее на урати) и фактори на ризик за KB (т.е. пациенти на возраст од 60 години и постари и со најмалку еден друг фактор на ризик за KB). Пациентите примале терапија со алопуринол пред рандомизацијата, додека прилагодувањата на дозата биле направени по потреба, според клиничкото проценување, препораките на EULAR и одобреното дозирање. На крајот од



воведната фаза на алопуринол, пациентите со ниво на sMK од $<0,36 \text{ mmol/L}$ ($<6 \text{ mg/dL}$) или пациентите кои примале максимална толерирана доза или максимална одобрена доза на алопуринол биле рандомизирани 1:1 на фебуксатат терапија или алопуринол. Примарниот исход на студијата FAST било времето до првата појава на кој било настан наведен во композитниот исход APTC (Antplatelet Trialists' Collaborative), кој вклучуваше: i) хоспитализација за нефатален миокарден инфаркт/акутен коронарен синдром (АКС) со позитивен биомаркер; ii) нефатален мозочен удар; iii) смрт поради KB настани. Примарната анализа била заснована на субјекти кои го примиле лекот (eng. ontreatment approach, OT).

Вкупно 6128 пациенти биле рандомизирани, 3063 на фебуксатат и 3065 на алопуринол.

Во примарната OT анализа, фебуксостатот не бил инфериорен во однос на алопуринолот во однос на инциденцата на примарниот исход, што се случило кај 172 пациенти (1,72/100 пациент-години) на фебуксат наспроти 241 пациент (2,05/100 пациент-година) на алопуринол, со прилагоден HR 0,85 (95% CI: 0,70, 1,03), $p < 0,001$. OT анализата на примарниот исход во подгрупата на пациенти со историја на миокарден инфаркт, мозочен удар или АКС не покажала значајни разлики помеѓу двете студиски групи: имало 65 (9,5%) пациенти со настани во групата фебуксостати и 83 (11,8 %) од пациентите во групата која прима алопуринол; прилагоден HR 1,02 (95% CI: 0,74-1,42); $p = 0,202$.

Терапијата со фебуксостат не била поврзана со зголемување на KB или смрт од сите причини, ниту кај целокупната популација ниту во подгрупата на пациенти со историја на миокарден инфаркт, мозочен удар или АКС на почетокот. Свкупно, имало помалку смртни случаи во групата со фебуксостати (62 смртни случаи на KB и 108 смртни случаи од која било причина) отколку во групата со алопуринол (82 смртни случаи на KB и 174 смртни случаи од која било причина).

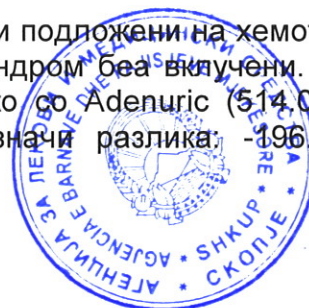
Имало поголемо намалување на нивото на урична киселина за време на терапијата со фебуксостат во споредба со терапијата со алопуринол.

Туморолизирачки синдром (TLS)

Ефикасноста и безбедноста на Adenuric во превенцијата и третман на Туморолизирачки синдром беше проценета во студијата FLORENCE (FLO-01). Adenuric покажа супериорна и побрза активност на намалување на урината во споредба со алопуринол.

FLORENCE беше рандомизирана (двојно слепа, фаза III), двојно слепа фаза III, споредувајќи го Adenuric 120 mg еднаш дневно со алопуринол од 200 до 600 mg дневно (средна дневна доза на алопуринол $[\pm \text{ стандардна девијација}]$: $349.7 \pm 112.90 \text{ mg}$) во однос на контрола на нивото на серумска урична киселина. Подобни пациенти мораа да бидат кандидати за третман со алопуринол или немаат пристап до расбуриказа. Примарните крајни точки беа површината на серумската урична киселина под кривата (AUC sUA1-8) и промената на нивото на серумскиот креатинин (sC) и од основно ниво до денот 8.

Свкупно, 346 пациенти со хематолошки малигноми подложени на хемотерапија и при среден / висок ризик од туморлизирачкиот синдром беа вклучени. Средното AUC sUA1-8 (mgxh / dl) беше значително пониско со Adenuric (514.0 ± 225.71 наспроти 708.0 ± 234.42 , последниот квадрат значи разлика: -196.794 [95%



интервал на доверба: -238.600; -154.988]; $p < .0001$). Понатаму, средното ниво на урична киселина во серумот беше значително пониско со Adenuric од првите 24 часа на третманот и во некоја следна точка. Не е забележана значајна разлика во просечната промена на серумскиот креатинин (%) помеѓу Adenuric и Алопуринол (-0.83 ± 26.98 vs -4.92 ± 16.70 , последниот квадрат значи разлика: 4.0970 [95% интервал: -0.6467; 8.8406]; $p = 0.0903$). Во однос на секундарните крајни точки, не е забележана значајна разлика во однос на инциденцата на лабораториски TLS (8,1% и 9,2% кај Adenuric и алопуринол, соодветно, релативен ризик: 0,875 [95% интервал на доверба: 0,4408, 1,7369], $p = 0,8488$), ниту на клинички TLS (1.7% и 1.2% кај Adenuric и алопуринол, соодветно, релативен ризик: 0.994 [95% интервал: 0.9691; 1.0199], $p = 1.0000$). Инциденцата на севкупните знаци и симптоми што произлегоа од третманот и несаканите реакции на лекот биле 67,6% наспроти 64,7% и 6,4% наспроти 6,4% кај Adenuric и алопуринол. Во студијата Florence Adenuric покажа супериорна контрола на нивото на серумската урична киселина во споредба со алопуринолот кај пациенти кои треба да го добијат последниот лек. Во моментов не се достапни податоци кои го споредуваат Adenuric со rasburicase.

Ефикасноста и безбедноста на фебуксост не е утврдена кај пациенти со акутна тешка TLS, на пр. кај пациенти кои не успеале во други урати за намалување на терапиите.

5.2. Фармакокинетски својства

Кај здрави субјекти, максималните плазмени концентрации (C_{max}) и вкупната количина на лекот во крвта (површината под кривата на концентрацијата на фебуксостат во крвта, во зависност од времето (PIK) се зголемува пропорцијално на зголемувањето на дозата на лекот, по еднократно и по повеќекратно повторените дози на лекот во распон од 10 mg до 120 mg. За дозите на фебуксостат меѓу 120 mg и 300 mg се забележува поизразито зголемување на вредностите на максималните количини во крвта (AUC) во однос на дозно-пропорционалното зголемување. Акумулацијата на лекот е занемарлива во дозна рамка од 10 mg до 240 mg, при употреба на лекот на секои 24 часа. Фебуксостатот има средно полувреме на елиминација ($t_{1/2}$) приближно 5 до 8 часа.

Популациските фармакокинетичките и фармакодинамските испитувања спроведени се на 211 испитаници со хипергликемија и гихт, кои се лечени со Adenuric во дозна рамка од 40 mg до 240 mg. Генерално, фармакокинетичките параметри на фебуксостатот, проценети со овие анализи, се во согласност со вредносните параметри добиени кај здравите испитаници, што покажува дека здравите испитаници се репрезентативни за проценка на фармакокинетичките, односно фармакодинамските оценки на лекот кај испитаниците со гихт.

Апсорпција

Фебуксостатот се абсорбира брзо (t_{max} од 1.0-1.5 h) и добро (најмалку 84%). По единечна или повеќекратна орална доза меѓу 80mg и 120mg еднаш дневно, C_{max} е



приближно 2,8-3,2 µg/mL и 5,0-5,3 µg/mL, респективно. Апсолутната биорасположивост на фебуксостат таблетите како фармацевтски облик, не е испитувана.

По повеќекратна орална доза од 80 mg еднаш дневно или еднократна доза од 120 mg при оброк со висок процент на маснотии, имало 49% и 38% намалување на C_{max} и 18% и 16% намалување на AUC, респективно. Меѓутоа, не е забележана клинички значајна промена во процентот на намалување на серумската концентрација на мочната киселина во испитувањата во кои е вршено мерењето (80 mg – повеќекратна доза). Според тоа лекот Adenuric може да се употребува независно од храната која се внесува.

Дистрибуција

Волуменот и дистрибуцијата на фебуксостатот при рамнотежна состојба (V_{ss}/F), се движи во рамките од 29 до 75 L по употребата на орална доза од 10-300 mg. Врзувањето на фебуксостатот за плазмените протеини изнесува приближно 99,2%, (воглаво за албумин) и е константно без оглед на концентрациите на лекот постигнати со дози од 80 и 120 mg. Врзувањето на активните метаболити за плазмените протеини варира околу 82% и 91%.

Биотрансформација

Фебуксостатот екстензивно се метаболизира по пат на коњугација преку ензимскиот систем уридин-дифосфат-глукуронилтрансферазе (UDPGT) и оксидација преку системот цитохром P450 (CYP). Идентификувани се четири фармаколошки активни хидроксилни метаболити, од кои три се појавуваат во човековата плазма. Ин витро студиите со микрозомите од хуманиот црн дроб покажуваат дека тие оксидативни метаболити биле примарно формирано со посредство на CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 или CYP2C9, а фебуксостат глукуронидот настанува воглавно со посредство на UGT 1A1, 1A8 и 1A9.

Елиминација

Фебуксостатот се елиминира хепатално и ренално. По употребата на 80 mg орална доза фебуксостатот обележан со ^{14}C , приближно 49% од дадената доза е пронајдено во урината и тоа како неизменет фебуксостат (3%), како ацил глукуронид на активната супстанција (30%) како познати метаболити настанати со оксидацијата и нивните коњугати (13%), како и други непознати метаболити (3%). Покрај уринарната екскреција, приближно 45% од дадената доза најдено е во фецесоти тоа како неизменет фебуксостат (12%), како ацил глукуронид на активната супстанција (1%) како непознати метаболити настанати со оксидацијата и нивните коњугати (25%), како и други непознати метаболити (7%).

Оштетување на бубрезите

По повеќекратните дози од 80 mg од Adenuric дадени на испитаници со благи, умерени и изразени оштетувања на бубрезите, вредноста на C_{max} фебуксостатот не се менувала во однос на испитаниците со нормална бубрежна функција. Средната вредност на вкупната количина на лекот фебуксостат во крвта (PIK,



односно AUC) се зголемила приближно за 1,8 пати од вредноста од 7,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{мл}$ кај испитаниците со нормална бубрежна функција, до 13,2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{мл}$ кај групата на испитаници со изразена бубрежна инсуфициенција. C_{max} и PK, односно AUC на активните метаболити се зголемила за 2, односно 4 пати. Сепак не е неопходно прилагодување на дозата со благо или умерено оштетување на бубрезите.

Инсуфициенција на црниот дроб

По повеќекратните дози од 80 mg од Adenuric дадени на испитаници со благо (Child-Pugh скор – класа А), умерено (Child-Pugh скор – класа Б) нарушување на функцијата на црниот дроб, вредноста на C_{max} на фебуксостатот во крвта и вкупната количина на лекот и неговите метаболити во крвта (AUC) не се значително променети во однос на испитаниците со нормална функција на црниот дроб. Не се спроведени клинички испитувања со испитаници кои имале тешко пореметување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh скор – класа Ц).

Старост

Не се забележани разлики во вредноста на вкупната количина на фебуксостат и неговите метаболити (AUC) по земањето на повеќекратни орални дози од лекот Adenuric кај повозрасните испитаници во однос на помладите испитаници.

Пол

По повеќекратни дози на лекот Adenuric, вредностите на максималната концентрација на лекот во крвта (C_{max}) и вкупната количина на лекот во крвта (AUC) биле 24% односно 12% поголеми кај жените отколку кај мажите. Меѓутоа корегираниите вредности врз основа на телесната тежина, на максималната концентрација во крвта (C_{max}) и вкупната количина на лек во крвта (AUC), биле приближни кај испитаниците од двата пола. Не е потребно корегирање на дозата во однос на полот на пациентите.

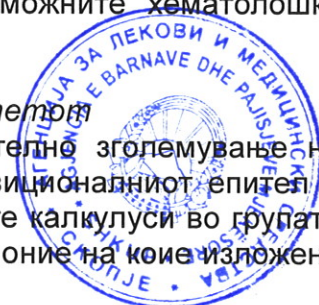
5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Ефектите на лекот во неклиничките студии биле генерално, проучувани се по употреба на дози на лекот кои се поголеми од максималните дози на кои се изложени испитаниците при клиничките испитувања.

Фармакокинетско моделирање и симулација на податоци за стаорци сугерираат дека, кога се администрира заедно со фебуксостат, клиничката доза на меркаптопурин / азатиоприн треба да се намали на 20% или помалку од претходно пропишаната доза, со цел да се избегнат можните хематолошки ефекти (види дел 4.4 и 4.5))

Карциногенеза, мутагенеза, пореметувања на фертилитетот

Кај стаорците-мажјаци забележано е статистички значително зголемување на зачастеноста на туморите на бешиката (папилом на транзиционалниот епител и карцином), што е пронајдено само во врска со ксантинските калкулуси во групата која примала високи дози, приближно 11 пати поголеми од оние на кои е изложена



човечката популација. Не е забележен значителен пораст на зачестеноста на било кој друг тип на тумор ниту кај женките ниту кај мажјаците кај глувците и стаорците. Овие наоди се сметаат за последица на специфичниот метаболизам на пиринот за дадена врста, како и на составот на урината и не се сметаат за релевантни за клиничка употреба.

Стандардниот сет тестови за генотоксичност не открил ниту еден биолошки релевантен генотоксичен ефект на фебуксостатот.

Покажано е дека фебуксостатот даден орално, во дози до 48 mg/kg/ден нема вијание на фертилитетот и репродуктивните карактеристики на мажјаците и женките кај стаорците.

Не постојат докази за пореметување на фертилитетот, за тератогените едекти или оштетувања на фетусот предизвикани од употребата на фебуксостатот. Постои висок степен на токсичност изразена кај бремените женки-стаорци, со намалување на вредноста на индексот на доење и пореметен развој на младенчињата по изложувањето на дози кои се 4,3 пати поголеми од оние на кои се изложени испитаниците во клиничките испитувања. Испитувањата на тератогеноста, направени кај бремени стаорци по изложување на дози кои се 4,3 пати поголеми од оние на кои се изложени испитаниците во клиничките испитувања, односно кај бремените зајаци, изложени на 13 пати поголеми дози, не откриле постоење на тератогени ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадрото на таблетата

Лактоза монохидрат
Микрокристална Целулоза
Магнезиум стеарат
Хидроксипропицелулоза
Натриум кроскармелоза
Силициум диоксид, колиден, анхидрид

Облога на таблетата

Опадри II, жолт, 85F42129 содржи:
Поливинил алкохол
Титан-диоксид
Макрогол 3350
Талк
Железо (III) оксид, жолт (E172)



6.2. Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Нема посебни барања

6.5. Пакување

Внатрешното пакување е транспарентно (провидно) (Aclar/PVC/Aluminium или PVC/PE/PVDC/Aluminium), блистери со 14 таблети.

Надворешното пакување е картонска кутија со 2 блистера (вкупно 28 филм-обложени таблети) и упатство за пациентот.

6.6. Специјални мерки за чување

Нема посебни барања за користење, ракување и отстранување.

Секој неискористена количина од овој лек или отпаден материјал треба да се отстрани според важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Берлин-Хеми/ А. Менарини Македонија дооел Скопје
Ул. Методија Шаторов Шарло бр.1/2-15 Скопје - Кисела вода
Р.С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:

11-2284/2

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО

22.06.2012/14.11.2019

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



